

Kurztitel

27. Nachtrag zum Arzneibuch

Kundmachungsorgan

BGBl. II Nr. 307/2008

Typ

V

§/Artikel/Anlage

Anl. 1

Inkrafttretensdatum

03.09.2008

Index

82/04 Apotheken, Arzneimittel

Text
Anlage

Heparin-Calcium
Heparinum calcicum

Definition

Heparin-Calcium ist das Calciumsalz eines sulfatierten Glycosaminoglycans, das im Gewebe von Säugetieren vorkommt. Bei der vollständigen Hydrolyse werden D-Glucosamin, D-Glucuronsäure, L-Iduronsäure, Essigsäure und Schwefelsäure freigesetzt. Die Substanz hat die charakteristische Eigenschaft, die Gerinnung von Frischblut zu verzögern. Die Wirksamkeit von Heparin-Calcium zur parenteralen Anwendung muss mindestens 150 I.E. je Milligramm betragen, berechnet auf die getrocknete Substanz. Die Wirksamkeit von Heparin-Calcium, das nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt ist, muss mindestens 120 I.E. je Milligramm betragen, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Herstellung

Die Substanz kann entweder aus den Lungen von Rindern oder aus den Intestinalschleimhäuten von Schweinen, Rindern oder Schafen gewonnen werden. Alle Stufen der Herstellung und der Gewinnung sind Gegenstand eines geeigneten Qualitätssicherungssystems. Die Substanz wird unter Bedingungen hergestellt, unter denen blutdrucksenkende Substanzen entfernt werden oder ihr Gehalt minimiert wird und die sicherstellen, dass die Substanz nicht mit übersulfatierten Glycosaminoglycanen kontaminiert ist.

Die Substanz entspricht zusätzlich den folgenden Anforderungen:

Kernresonanzspektroskopie (2.2.33): Das ¹H-NMR-Spektrum, welches mit einem Kernresonanzspektrometer mit einer Frequenz von mindestens 300 MHz aufgenommen wurde, entspricht Spezifikationen, denen die zuständige Behörde zugestimmt hat.

Kapillarelektrophorese (2.2.47): Das erhaltene Elektropherogramm entspricht Spezifikationen, denen die zuständige Behörde zugestimmt hat.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, hygroskopisches Pulver; leicht löslich in Wasser

Prüfung auf Identität

A. Die Substanz verzögert die Gerinnung von recalcifiziertem Citratplasma vom Schaf (siehe „Wertbestimmung“).

B. 0,40 g Substanz werden in Wasser *R* zu 10,0 ml gelöst. Die spezifische Drehung (2.2.7) beträgt mindestens 35.

C. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Zonenelektrophorese (2.2.31) unter Verwendung von Agarose zur Elektrophorese *R* als Trägermaterial. Zur Äquilibrierung der Agarose und als Elektrolytlösung wird eine Mischung von 50 ml Essigsäure 99 % *R* und 800 ml Wasser *R*, die durch Zusatz von Lithiumhydroxid *R* auf einen pH-Wert von 3 eingestellt und mit Wasser *R* zu 1000,0 ml verdünnt wurde, verwendet.

Untersuchungslösung: 25 mg Substanz werden in Wasser *R* zu 10 ml gelöst.

Referenzlösung: Heparin-Natrium BRS wird mit dem gleichen Volumen Wasser *R* verdünnt.

2 bis 3 µl jeder Lösung werden auf den Streifen aufgetragen. Anschließend wird etwa 10 min lang ein Strom von 1 bis 2 mA je Zentimeter Streifenbreite bei einem Spannungsunterschied von 300 V durchgeleitet. Die Streifen werden mit einer Lösung von Toluidinblau *R* (1 g • l⁻¹) gefärbt und der Reagenzüberschuss wird durch Auswaschen entfernt. Das Verhältnis zwischen der Beweglichkeit der Hauptzone oder jeder Hauptzone im Elektropherogramm der Untersuchungslösung und der Beweglichkeit der Zone im Elektropherogramm der Referenzlösung beträgt 0,9 bis 1,1.

D. Die Substanz gibt die Identitätsreaktionen auf Calcium (2.3.1).

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Eine 50 000 I.E. entsprechende Menge Substanz wird in Wasser *R* zu 10 ml gelöst. Die Lösung muss klar (2.2.1) und darf nicht stärker gefärbt sein als Stufe 5 der am besten geeigneten Farbvergleichslösung (2.2.2, Methode II).

pH-Wert (2.2.3): 0,1 g Substanz werden in kohlendioxidfreiem Wasser *R* zu 10 ml gelöst. Der pH-Wert der Lösung muss zwischen 5,5 und 8,0 liegen.

Protein- und Nucleotid-Verunreinigungen: 40 mg Substanz werden in 10 ml Wasser *R* gelöst. Die Absorption (2.2.25), bei 260 nm gemessen, darf höchstens 0,20, und die Absorption, bei 280 nm gemessen, darf höchstens 0,15 betragen.

Stickstoff: höchstens 2,5 Prozent, berechnet auf die getrocknete Substanz

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der „Kjeldahl-Bestimmung“ (2.5.9) unter Verwendung von 0,100 g Substanz.

Calcium: 9,5 bis 11,5 Prozent Ca, berechnet auf die getrocknete Substanz

Das Calcium wird nach „Komplexometrische Titrationen“ (2.5.11) unter Verwendung von 0,200 g Substanz bestimmt.

Schwermetalle (2.4.8): 0,5 g Substanz müssen der Grenzprüfung C entsprechen (30 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung werden 1,5 ml Blei-Lösung (10 ppm Pb) *R* verwendet.

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 8,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 3 h langes Trocknen über Phosphor(V)-oxid *R* bei 60 °C und höchstens 670 Pa bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): 32 bis 40 Prozent, mit 0,20 g Substanz bestimmt und auf die getrocknete Substanz berechnet

Bakterien-Endotoxine (2.6.14): weniger als 0,01 I.E. Bakterien-Endotoxine je Internationaler Einheit Heparin zur Herstellung von Parenteralia, wenn die Substanz keinem weiteren geeigneten Verfahren zur Beseitigung von Bakterien-Endotoxinen unterworfen wird. Der Zusatz von 2-wertigen Kationen kann erforderlich sein, um die Validierungskriterien zu erfüllen.

Wertbestimmung

Die Ausführung erfolgt nach „Wertbestimmung von Heparin“ (2.7.5). Die ermittelte Wirksamkeit muss mindestens 90 und darf höchstens 111 Prozent der angegebenen Wirksamkeit betragen. Die Vertrauensgrenzen ($P = 0,95$) für die ermittelte Wirksamkeit müssen mindestens 80 und dürfen höchstens 125 Prozent der angegebenen Wirksamkeit betragen.

Lagerung

Dicht verschlossen.

Falls die Substanz steril ist, im sterilen, dicht verschlossenen Behältnis mit Originalitätsverschluss.

Beschriftung

Die Beschriftung gibt an,

- Anzahl der Internationalen Einheiten Heparin je Milligramm Substanz
- falls zutreffend, dass die Substanz zur Herstellung von Parenteralia geeignet ist..

Heparin-Natrium Heparinum natricum

Definition

Heparin-Natrium ist das Natriumsalz eines sulfatierten Glycosaminoglycans, das im Gewebe von Säugetieren vorkommt. Bei der vollständigen Hydrolyse werden D-Glucosamin, D-Glucuronsäure, L-Iduronsäure, Essigsäure und Schwefelsäure freigesetzt. Die Substanz hat die charakteristische Eigenschaft, die Gerinnung von Frischblut zu verzögern. Die Wirksamkeit von Heparin-Natrium zur parenteralen Anwendung muss mindestens 150 I.E. je Milligramm betragen, berechnet auf die getrocknete Substanz. Die Wirksamkeit von Heparin-Natrium, das nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt ist, muss mindestens 120 I.E. je Milligramm betragen, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Herstellung

Die Substanz kann entweder aus den Lungen von Rindern oder aus den Intestinalschleimhäuten von Schweinen, Rindern oder Schafen gewonnen werden. Alle Stufen der Herstellung und der Gewinnung sind Gegenstand eines geeigneten Qualitätssicherungssystems. Die Substanz wird unter Bedingungen hergestellt, unter denen blutdrucksenkende Substanzen entfernt werden oder ihr Gehalt minimiert wird und die sicherstellen, dass die Substanz nicht mit übersulfatierten Glycosaminoglycanen kontaminiert ist.

Die Substanz entspricht zusätzlich den folgenden Anforderungen:

Kernresonanzspektroskopie (2.2.33): Das ¹H-NMR-Spektrum, welches mit einem Kernresonanzspektrometer mit einer Frequenz von mindestens 300 MHz aufgenommen wurde, entspricht Spezifikationen, denen die zuständige Behörde zugestimmt hat.

Kapillarelektrophorese (2.2.47): Das erhaltene Elektropherogramm entspricht Spezifikationen, denen die zuständige Behörde zugestimmt hat.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, hygroskopisches Pulver; leicht löslich in Wasser.

Prüfung auf Identität

A. Die Substanz verzögert die Gerinnung von recalcifiziertem Citratplasma vom Schaf (siehe „Wertbestimmung“).

B. 0,40 g Substanz werden in Wasser *R* zu 10,0 ml gelöst. Die spezifische Drehung (2.2.7) beträgt mindestens 35.

C. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Zonenelektrophorese (2.2.31) unter Verwendung von Agarose zur Elektrophorese *R* als Trägermaterial. Zur Äquilibrierung der Agarose und als Elektrolytlösung wird eine Mischung von 50 ml Essigsäure 99 % *R* und 800 ml Wasser *R*, die durch Zusatz von Lithiumhydroxid *R* auf einen pH-Wert von 3 eingestellt und mit Wasser *R* zu 1000,0 ml verdünnt wurde, verwendet.

Untersuchungslösung: 25 mg Substanz werden in Wasser *R* zu 10 ml gelöst.

Referenzlösung: Heparin-Natrium BRS wird mit dem gleichen Volumen Wasser *R* verdünnt.

2 bis 3 µl jeder Lösung werden auf den Streifen aufgetragen. Anschließend wird etwa 10 min lang ein Strom von 1 bis 2 mA je Zentimeter Streifenbreite bei einem Spannungsunterschied von 300 V durchgeleitet. Die Streifen werden mit einer Lösung von Toluidinblau *R* (1 g • l⁻¹) gefärbt und der Reagenzüberschuss wird durch Auswaschen entfernt. Das Verhältnis zwischen der Beweglichkeit der Hauptzone oder jeder Hauptzone im Elektropherogramm der Untersuchungslösung und der Beweglichkeit der Zone im Elektropherogramm der Referenzlösung beträgt 0,9 bis 1,1.

D. Der bei der Prüfung „Sulfatasche“ (siehe „Prüfung auf Reinheit“) erhaltene Rückstand gibt die Identitätsreaktion a auf Natrium (2.3.1).

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Eine 50 000 I.E. entsprechende Menge Substanz wird in Wasser *R* zu 10 ml gelöst. Die Lösung muss klar (2.2.1) und darf nicht stärker gefärbt sein als Stufe 5 der am besten geeigneten Farbvergleichslösung (2.2.2, Methode II).

pH-Wert (2.2.3): 0,1 g Substanz werden in kohlendioxidfreiem Wasser *R* zu 10 ml gelöst. Der pH-Wert der Lösung muss zwischen 5,5 und 8,0 liegen.

Protein- und Nucleotid-Verunreinigungen: 40 mg Substanz werden in 10 ml Wasser *R* gelöst. Die Absorption (2.2.25), bei 260 nm gemessen, darf höchstens 0,20, und die Absorption, bei 280 nm gemessen, darf höchstens 0,15 betragen.

Stickstoff: höchstens 2,5 Prozent, berechnet auf die getrocknete Substanz

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der „Kjeldahl-Bestimmung“ (2.5.9) unter Verwendung von 0,100 g Substanz.

Natrium: 9,5 bis 12,5 Prozent Na, berechnet auf die getrocknete Substanz

Der Gehalt an Natrium wird mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (2.2.23, Methode I) bestimmt.

Untersuchungslösung: 50 mg Substanz werden in Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$), die 1,27 mg Caesiumchlorid *R* je Milliliter enthält, zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösungen: Durch Verdünnen der Natrium-Lösung (200 ppm Na) *R* mit Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$), die 1,27 mg Caesiumchlorid *R* je Milliliter enthält, werden Referenzlösungen hergestellt, die 25, 50 und 75 ppm Na enthalten.

Die Absorption wird bei 330,3 nm gemessen unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Flamme geeigneter Zusammensetzung (zum Beispiel 11 Liter Luft und 2 Liter Acetylen je Minute).

Schwermetalle (2.4.8): 0,5 g Substanz müssen der Grenzprüfung C entsprechen (30 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung werden 1,5 ml Blei-Lösung (10 ppm Pb) *R* verwendet.

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 8,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 3 h langes Trocknen über Phosphor(V)-oxid *R* bei 60 °C und höchstens 670 Pa bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): 30 bis 43 Prozent, mit 0,20 g Substanz bestimmt und auf die getrocknete Substanz berechnet

Bakterien-Endotoxine (2.6.14): weniger als 0,01 I.E. Bakterien-Endotoxine je Internationaler Einheit Heparin zur Herstellung von Parenteralia, wenn die Substanz keinem weiteren geeigneten Verfahren zur Beseitigung von Bakterien-Endotoxinen unterworfen wird

Wertbestimmung

Die Ausführung erfolgt nach „Wertbestimmung von Heparin“ (2.7.5). Die ermittelte Wirksamkeit muss mindestens 90 und darf höchstens 111 Prozent der angegebenen Wirksamkeit betragen. Die Vertrauensgrenzen ($P = 0,95$) für die ermittelte Wirksamkeit müssen mindestens 80 und dürfen höchstens 125 Prozent der angegebenen Wirksamkeit betragen.

Lagerung

Dicht verschlossen.

Falls die Substanz steril ist, im sterilen, dicht verschlossenen Behältnis mit Originalitätsverschluss.

Beschriftung

Die Beschriftung gibt an,

- Anzahl der Internationalen Einheiten Heparin je Milligramm Substanz
- falls zutreffend, dass die Substanz zur Herstellung von Parenteralia geeignet ist.

Zuletzt aktualisiert am

28.09.2017

Gesetzesnummer

20005964

Dokumentnummer

NOR40101482